

Н. И. Гуляев, Н. А. Варавин, А. Е. Коровин,
В. В. Кузнецов, В. В. Яковлев, А. В. Гордиенко

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА КАЛЬЦИНОЗА АОРТАЛЬНЫХ ПОЛУЛУНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Российская Федерация, 194044,
Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6

Кальцинированный аортальный стеноз (КАС) — основная причина протезирования аортального клапана. Отсутствие медикаментозных методов лечения и высокая распространенность КАС представляют его важной проблемой в кардиологии. Современные результаты исследований клапанов аорты при их кальцификации подтверждают гипотезу, что КАС является результатом активного процесса формирования костной ткани, который может происходить посредством дифференцировки остеобластов. Хотя существуют общие факторы риска с процессом атерогенеза, не у всех пациентов с ишемической болезнью сердца выявляется кальцинированный аортальный стеноз. В статье представлены современные взгляды на патогенез кальцинированного аортального стеноза, приводится его сравнительная характеристика с атеросклерозом. Библиогр. 51 назв. Ил. 3. Табл. 1.

Ключевые слова: аортальный клапан, аортальный стеноз, кальцификация, остеопротегерин, RANKL, RANK, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, матриксные металлопротеиназы, Wnt-сигнальная система.

MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS OF CALCIFICATION OF THE AORTIC VALVE

N. I. Gulyaev, N. A. Varavin, A. E. Korovin, V. V. Kuznetsov, V. V. Yakovlev, A. V. Gordienko

Military Medical Academy. S. M. Kirov, 6, Clinical ul., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

Aortic valve calcification with accompanying stenosis is the predominant reason for cardiac valve replacement. Lack of medical treatments, together with a high frequency of occurrence of calcific aortic stenosis represent one of the main problems in cardiological practice. New observations in human aortic valves support the hypothesis that calcific valvular aortic stenosis is the result of active bone formation in the aortic valve, which may be mediated through a process of osteoblast-like differentiation in these tissues. Although there are similarities with the risk factor as well as with the process of atherogenesis, not all the patients with coronary artery disease or pathogenesis exhibit aortic valve stenosis. Modern pathogenesis of the calcific aortic stenosis is presented in the article which also provides its comparative characteristics with atherosclerosis. Refs 51. Figs 3. Table 1.

Keywords: aortic valve, aortic stenosis, calcification, osteoprotegerin, RANKL, RANK, atherosclerosis, endothelial dysfunction, matrix metalloproteinases, Wnt signaling.

Актуальность темы. Кальцинированный аортальный стеноз является наиболее частой причиной протезирования аортального клапана в развитых странах [1; 2; 3]. С возрастом отмечается неуклонный рост частоты данного порока. Начальные изменения в виде склероза аортальных полулуний наблюдаются у 75 % людей в возрасте более 85 лет, а тяжелая степень стеноза достигает 3 % среди пациентов старше 75 лет [4].

Патогенез аортального стеноза представляется не дегенеративным процессом, а активным клеточным механизмом. Гистопатологические данные свидетельствуют, что на ранних этапах процесс соответствует классической гипотезе «ответ на повреждение», имеющей сходную ситуацию при атеросклерозе. Однако, несмотря

на общие факторы риска с процессом атеросклероза, не все пациенты с ишемической болезнью сердца имеют кальцинированный аортальный стеноз [1; 5].

В настоящее время изменилась структура аортального стеноза, значительно уменьшилось количество пациентов с ревматическим аортальным стенозом, при этом, наряду с увеличением продолжительности жизни населения в промышленно развитых странах увеличилась и доля кальцинированного аортального стеноза [6].

Отсутствие лекарственных средств, которые могли бы задержать или остановить прогрессирование КАС, требует дальнейшего изучения механизмов его возникновения [7].

Степень изученности проблемы. Кальцинированный аортальный стеноз, несмотря на трехсотлетний период изучения, — заболевание с не изученным до конца патогенезом. Оно породило множество теорий патогенеза, каждая из которых не отражала в полной мере механизм развития стеноза. Вышеперечисленное обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Цель статьи — обобщить современные данные о патогенезе кальцинированного аортального стеноза, представить предполагаемые клеточные и молекулярные механизмы, приводящие к кальцификации аортального клапана, провести сравнительную характеристику с атеросклерозом.

Строение нормального аортального клапана

Нормальный аортальный клапан состоит из трех створок. Гистологически каждая створка состоит из трех принципиальных слоев (рис. 1): желудочковый в поверхности притока, содержащий коллаген и эластин; губчатый в центре, состоящий из гликозаминогликанов, и аортальный (фиброзный) слой в поверхности оттока, содержащий плотно упакованные волокна коллагена [8; 9; 7].

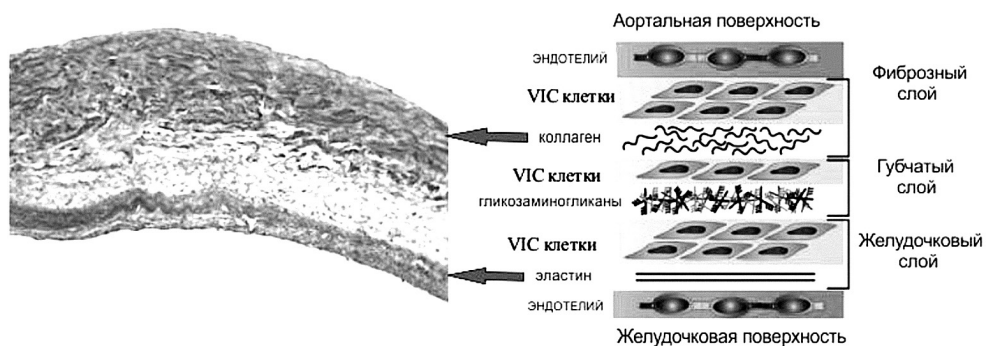


Рис. 1. Нормальное строение аортального клапана

Слева — участок нормального полулуния. Окраска орсеином по Унна—Тенцеру. Ув. $\times 200$. Справа — схема

Внешняя поверхность створчатых полулуний выстлана эндотелиальными клетками, которые являются покрытием интерстициальных мезенхимальных клеток. Клапан аорты не имеет сосудов, его питание обеспечивается распространением кислорода от потока крови [7; 10].

В каждом слое находится ряд клеток с важнейшими для поддержания работы клапана функциями. Клапанные интерстициальные клетки (VIC) в изобилии

находятся во всех слоях сердечного клапана. VIC клетки синтезируют клапанный внеклеточный матрикс (VECM) и экспрессируют матрикс-разрушающие ферменты (включая матриксные протеиназы и их ингибиторы), которые регулируют ремоделирование коллагена и других компонентов матрикса. VIC клетки являются очень динамичной, пластичной популяцией клеток, реагируют на воздействующие на клапан механические и химические факторы. Зрелые VIC клетки клапанов сердца, как правило, пребывают в состоянии покоя. В активном состоянии они находятся во время внутриутробного формирования клапанов, при ремоделировании клапана во время механических нагрузок или других патологических состояниях. После активации VIC клетки могут дифференцироваться в другие типы клеток, в том числе в миофибробласты и остеобласты, хотя клапанные остеобласты могут реагировать на клеточные сигналы иначе, чем скелетные остеобласты. Эндотелиальные клетки аортальных полулуний (VECs) напоминают эндотелиальные клетки, расположенные в других участках системы кровообращения, однако они отличаются по фенотипу. Доказано, что VECs взаимодействуют с VIC для поддержания целостности клапана [10; 11].

Кальцифицирующие изменения аортального клапана

На современном этапе изучения кальцификация аортальных полулуний представляется многостадийным, активно регулируемым процессом. В западной литературе в последнее время чаще стал использоваться термин «кальцифицирующая болезнь аортального клапана» (calcific aortic valve disease — CAVD), под которой понимается процесс от начальных изменений в аортальных полулуниях (склероз) до тяжелой степени кальцификации с обструкцией выходного тракта левого желудочка [11] (рис. 2).

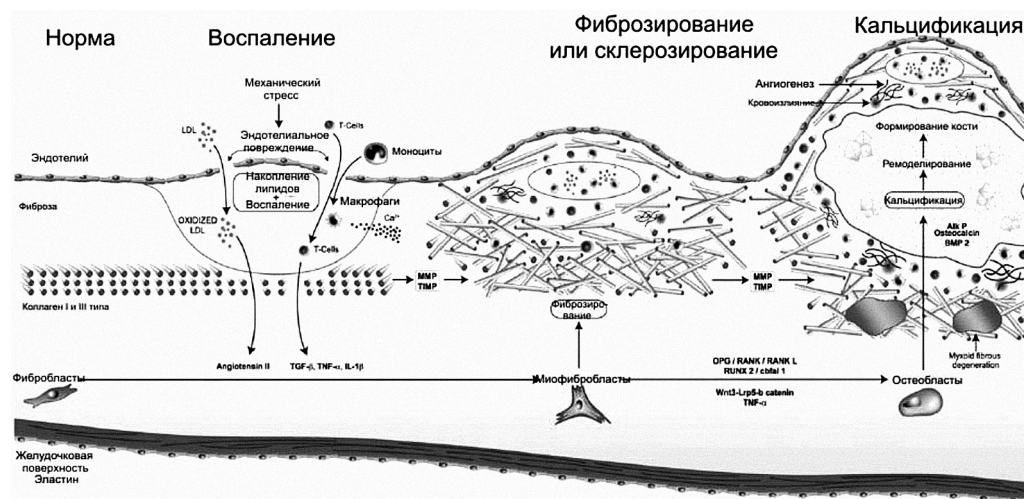


Рис. 2. Упрощенная схема патогенеза кальцификации аортального клапана. Адаптировано из: [8]

В настоящее время выделяют следующие стадии патогенеза: иницирующая стадия, стадия воспаления, стадия фиброзирования (или склерозирования), стадия кальцификации.

Иницирующая стадия

Начальные стадии патогенеза аортального стеноза и атеросклероза во многом схожи, что объясняется наличием ряда общих факторов риска. К ним относятся пожилой возраст, гипер- и дислипидемия, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, курение, сахарный диабет [4; 9; 12; 13]. Несмотря на многочисленные общие факторы риска, существует расхождение в распространенности между КАС и ИБС. Только одна половина пациентов с тяжелым КАС имеет значительное поражение коронарных артерий, а большинство пациентов с ишемической болезнью сердца не имеет КАС. Это несоответствие, несмотря на общие факторы риска между КАС и ИБС, показывает, что существуют иные дополнительные факторы, способствующие развитию КАС [3; 14], среди которых в настоящее время делается акцент на нарушение функции эндотелия, роль окисленных липопротеидов и генетические изменения.

Эндотелиальная дисфункция. Повреждение эндотелия, выявляемое с помощью методов электронной микроскопии, — наиболее ранний маркер начавшегося патологического процесса. Особенностью этого процесса у больных КАС является наличие асимметричного повреждения эндотелия, при котором в большей степени повреждается аортальный слой клапана. Наиболее вероятная причина — механический «стресс», что подтверждается при изучении гемодинамики у пациентов с двухстворчатыми аортальными клапанами, имеющими более турбулентный поток и раннюю кальцификацию [8; 9; 15]. Сторонники теории механического «стресса» исходят из того, что даже в трехстворчатых клапанах области кальцификации соответствуют районам повышенной механической нагрузки, следовательно, системное давление и аномальная реология крови предрасполагают к развитию дисфункции эндотелия данных областей и в конечном итоге способствуют развитию заболевания [7] (рис. 3).

Окисленные липопротеиды. М. Otto et al. [16], М. Leggett и М. Otto [17], Л. Б. Митрофанова [18] определили, что ранние изменения при КАС имеют много общего с ранним поражением в атеросклеротических бляшках: разрушение базальной мембраны, накопление липидов, макрофагов и Т-клеток. Накапливающиеся в субэндотелиальном пространстве липопротеиды подвергаются окислительной модификации [8; 11; 13] и вследствие своей высокой цитотоксичности стимулируют интенсивную воспалительную реакцию и последующую кальцификацию [8; 19]. Окисленные липопротеины (oxLDL) являются провоспалительным патогенным компонентом дислипидемии, образующимся при спонтанном внеклеточном химическом окислении холестерина ЛПНП. OxLDL сигнализируют через гетеромерные TLR-комплексы (Toll-Like Receptor — Toll-подобный рецептор, первичные трансмембранные белки) рецепторы для вирусных и бактериальных патогенных микроорганизмов, которые активируют врожденный иммунный ответ на неспецифическую борьбу с инфекцией [15; 20] и приводят к увеличению концентрации системного С-реактивного белка [21].

Генетические особенности. В настоящее время растет количество исследований, предоставляющих доказательства генетической предрасположенности больных к развитию КАС. Так, исследователями было доказано, что В аллель рецептора витамина D более часто встречается у пациентов с КАС. Было обнаружено, что наличие В аллели предрасполагает к снижению абсорбции кальция и, следовательно,

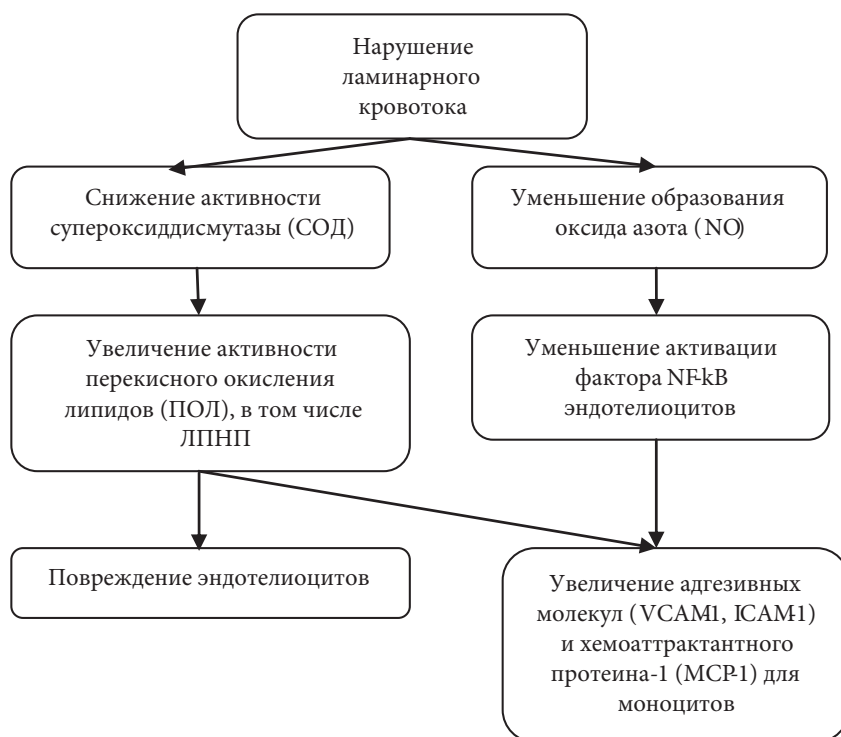


Рис. 3. Принципиальная схема влияния нарушений ламинарного кровотока в выходном тракте левого желудочка на развитие повреждения эндотелия и адгезию моноцитов к эндотелию

Примечание: NF-kB — ядерный фактор транскрипции каппа-В.

увеличению потери костной массы [20]. Кроме этого, были определены генетические аномалии липопротеинов у пациентов, предрасполагающих к развитию КАС, и выявлена мутация в рецепторе трансмембранного белка 1 типа Notch 1 у пациентов с КАС [22].

Стадия воспаления

Воспаление — характерная черта кальцификации аортального клапана. Не исключается, что оно является следствием эндотелиальной дисфункции (см. рис. 3) и воздействия классических факторов риска атеросклероза. Уже на ранних этапах заболевания в кальцинированных клапанах присутствуют Т-лимфоциты.

Один из основных компонентов развития воспаления — внутриклеточный окислительный стресс, который через каскады реакций приводит к образованию активных форм кислорода, таких как перекись водорода и супероксид. Активные формы кислорода не только повреждают липиды (перекисное окисление липидов), но и обладают самостоятельной проостеогенной активностью у больных КАС. Так, перекись водорода активировала остеогенные сигнальные каскады Cbfa1/Runx2 (специфического транскрипционного фактора дифференциации остеобластов из их мезенхимальных предшественников) и Msx2/Wnt (группы путей трансдукции сигнала, которые посредством белков передают сигналы, получаемые за пределами клетки, через рецепторы поверхности клеток к внутренней части клет-

ки), напрямую способствующие минерализации [23]. Кроме того, oxLDL увеличивает VIC производство Wnt3a, морфогена, который приводит к остеогенной дифференцировке с помощью LRP5 (имеющего малую плотность трансмембранного рецептора липопротеина, связывает и усваивает лиганды в процессе установленного рецептором эндоцитоза) [24; 25].

При нарушении функции эндотелия на поверхности эндотелиоцитов экспрессируются молекулы межклеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecules), в норме вырабатываемые активированными гладкомышечными клетками и макрофагами и неэкспрессируемые эндотелиоцитами, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecules) — адгезивные молекулы сосудистой стенки, продуцируемые только эндотелиальными клетками, и локально продуцируемые хемоаттрактантные молекулы (см. рис. 3). Эти адгезивные молекулы взаимодействуют с лигандами CD-1 Ia integrin (LFA-1) и CD IIb integrin (Mac-1), расположенными на всех типах лейкоцитов, что приводит к миграции моноцитов в субэндотелиальное пространство. Следует отметить, что адгезия лейкоцитов к эндотелиоцитам является стадийным процессом и включает привлечение лейкоцитов к эндотелию из крови и образование слоя лейкоцитов, перекачивание их по поверхности эндотелия, плотное прилипание лейкоцитов к эндотелию и затем трансэндотелиальную миграцию (т.е. проникновение лейкоцитов в субэндотелиальное пространство). Поступившие и скопившиеся в субэндотелиальном пространстве интимы моноциты превращаются в макрофаги, которые поглощают модифицированные липопротеины низкой плотности с помощью скэвенджер-рецепторов и превращаются в пенистые клетки [7].

Ключевым посредником в дальнейшей клапанной кальцификации является трансформирующий фактор роста бета-1 (transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) [9; 26]. Иммуногистохимические исследования кальцинированных человеческих клапанов показывают более высокий уровень TGF-1 в кальцинированных створках по сравнению с неизмененными. TGF-1, определяемые в кальцинированных клапанах, могут связываться с белками клеточного матрикса TGF. Предполагается, что активация и освобождение TGF-1, в свою очередь, могут зависеть от протеазной активности матриксных металлопротеиназ (ММП) [7].

Ряд исследователей считает, что в этой фазе активизируется и участвует в патогенезе поражения клапана аорты ренин-ангиотензин-альдостероновая система [5; 27]. Все основные компоненты данной системы находят в пораженных клапанах, в том числе ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ангиотензин II и ангиотензиновые рецепторы II типа. Эта система, как полагают, способствует прогрессированию поражения, стимулируя клеточную пролиферацию и синтез протеогликанов фибробластами, которые, в свою очередь, стимулируют производство активных форм кислорода [28; 29], замыкая порочный круг патогенеза.

Стадия фиброзирования (или склерозирования)

В промышленно развитых странах склероз аортального клапана определяют более чем у 25 % пациентов старше 65 лет [30] и связывают с ним повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний на 50 % [16]. Считается, что склероз аортального клапана является маркером системного атеросклеротического процесса. Кроме того, предполагается, что склероз аортального клапана представляет собой раннюю

стадию КАС, который впоследствии может привести к развитию стеноза. Документально подтверждено, что в течение короткого периода времени (5 лет) примерно у 9 % людей с признаками склероза аортального клапана развивается КАС [31; 32].

Для поддержания целостности и устойчивости аортального клапана должна происходить физиологическая перестройка, которая влечет деградацию и реорганизацию интерстициальной ткани или так называемого внеклеточного матрикса. Предположительно важным регулятором ремоделирования становятся матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ. ММП являются эндопептидазами, способными деградировать компонентами внеклеточного матрикса. В сердечно-сосудистой системе ММП секретируют несколько типов клеток, в том числе эндотелиальные и гладкомышечные клетки. В кальцинированных аортальных клапанах присутствуют ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-9. При патологических процессах клетки воспаления — сами источник ММП и других протеаз, таких как катепсины [27; 33]. Исследования показали, что активированные макрофаги выделяют цитокины, которые активируют экспрессию генов ММП, процесс, который стимулируется в присутствии окисленных липопротеинов [7; 34].

Содержащая цинк металлопротеиназа-1 (ММП-1, интерстициальная коллагеназа, относится к надсемейству цинковых металлопротеиназ) гидролизует три интерстициальных коллагена — типы I, II и III, составляющих основу аортальных полулуний, что приводит к расщеплению молекулы коллагена на два фрагмента, доступных дальнейшему распаду. ММП-1 синтезируется рядом клеток: нормальными и трансформированными фибробластами, эпителиальными клетками, макрофагами [35]. Этот фермент также гидролизует минорные коллагены типов VII и X, а также желатины разных коллагенов — белки соединительнотканного матрикса: гликопротеин энтактин (связывающийся с ламинином и коллагеном IV типа) и агрекан [36]. Следовательно, снижение активности ММП-1, наряду с активизацией холестеринам тканевого ингибитора ММП-1, способствует нарушению обмена коллагена с удлинением времени жизни, его накоплением и развитием в нем дегенеративных изменений и уплотнения структуры. В свою очередь, «обнажение» сульфатированных гликопротеинов коллагеновых волокон вследствие их дегенеративных изменений может приводить к инициированию формирования кристаллических и кристаллоподобных структур в матриксе клапана [37].

Стадия кальцификации

Липиды и другие факторы сердечно-сосудистого риска, вызывая окислительный стресс [23; 38] в эндотелии аортального клапана, активизируют секрецию цитокинов и факторов роста активации различных систем клеточной сигнализации. Так, Wnt3 секреция из клапанного эндотелия и активация Wnt канонического пути (регулирует транскрипцию генов, в основе лежит стабилизация цитоплазматического белка β -катенина) через LRP5 рецепторы в значительной степени зависит от активности патологического окислительного стресса. LRP5 является членом семейства белков, структурно тесно связанных на клеточной поверхности LDLRs (рецепторы, вовлеченные в метаболизм ЛПНП), которые имеют различные биологические функции в различных органах, тканях и типах клеток [25; 39]. Активация канонического Wnt пути имеет решающее значение в остеобластогенезе [40]. Wnt белок образует комплекс с трансмембранным белком Frizzled (Fz) и LRP5 / LRP6,

формируя так называемый LRP5 / Wnt / Frizzled комплекс. Активация этого сигнала приводит к накоплению b-катенина, который контролирует экспрессию ряда генов, включая ген *Cbfa1* (также известный как *Runx2*, транскрипционный фактор 2 с доменом runt) — специфический транскрипционный фактор, индуцирующий пролиферацию и дифференциацию остеобластов. В аортальном клапане Wnt секретируется из эндотелиальных клеток в субэндотелиальное пространство и связывается с его рецептором на внеклеточной мембране миофибробластов с формированием комплекса LRP5 / Wnt3 / Frizzled, который вызывает фенотипический переход этих клеток в остеобласты [29].

Таким образом, активация Wnt сигнального пути — один из важнейших элементов патогенеза кальцификации аортального клапана, так как позволяет выполнить фенотипический переход миофибробластов в остеобласты.

RANK/RANKL/OPG система представляет собой еще один путь передачи сигнала и потенциально вовлечена в кальцификацию аортального клапана. Это система рецептора активатора ядерного транскрипционного фактора каппа В — RANK, состоящая, соответственно, из самого рецептора, его лиганда RANKL и остеопротегерина (OPG).

Роль этой сигнальной системы в регуляции костной ткани широко описана. RANKL/RANK и остеопротегерин — основные регуляторы развития остеокластов. RANKL представляет собой цитокин, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами и остеобластами. RANKL связывается со своим рецептором RANK, который экспрессируется на остеокластах и обеспечивает проведение сигнала для дифференциации от клеток-предшественников в зрелые остеокласты [41].

Остеопротегерин (OPG) является цитокином, членом надсемейства ФНО-α и продуцируется остеобластами. Действуя как рецептор-ловушка RANKL, препятствует остеокластогенезу. OPG/RANKL/RANK путь принимает участие в кальцификации сосудов и аортального клапана [42]. К тому же регулирование этого пути в костях и сосудистой кальцификации может, по крайней мере частично, объяснить «парадокс кальциноза» [43]. Было показано, что в остеобластный переход миофибробластов аортальных полулуний может быть повышен путем увеличения содержания RANKL, продуцируемого лимфоцитами и макрофагами [3].

В кальцинированном аортальном клапане экспрессия RANKL увеличивается, в то время как экспрессия OPG не обнаруживается. Кроме того, в культивируемых миофибробластах аортальных полулуний экзогенный RANKL ускорял переход в остеогенный фенотип. Антагонистическое влияние OPG на проosteогенные стимулы RANKL — хорошо известный факт. В присутствии окисленных ЛПНП Т-лимфоциты увеличивают производство RANKL как в аортальных полулуниях, так и в костях скелета [33; 44]. Эти данные указывают на общие молекулярные пути, которые характеризуют минерализацию сосудов и клапанов сердца, а также резорбцию кости [29].

Помимо вышеперечисленных систем в кальцинированных аортальных полулуниях активируются костные морфогенетические белки (BMP). Исследование их *in vitro* (BMP2, BMP4, BMP7) способствовало кальцификации интерстициальных клеток аортальных полулуний (VIC) [10].

Костные белки с элементами костного мозга, остеобластами и остеокластами определяются у 13 % пациентов с тяжелой степенью аортального стеноза и пред-

ставляют собой активный процесс с ненормальной репарацией ткани [29]. Рост кости и заживление перелома кости не пассивный процесс, а вовлекает экспрессию инструментов — белков костного матрикса, которые обеспечивают каркас для процесса кальциноза. Процесс кальцификации в аортальном клапане начинается с перехода из VIC в миофибробласты и остеобласты, затем происходит минерализация внеклеточного матрикса [29; 45]. Регулирование происходит посредством активации специфических факторов транскрипции, в том числе *Msx2*, *Runx2* и *Sox9* [11].

Формирование кости требует активного кровоснабжения и кислорода. Неоваскуляризация, наблюдаемая при КАС, скорее всего, обеспечивает необходимую поддержку развития костной ткани в глубине аортальных полулуний [34].

Ангиогенез определяется как результат развития новых капилляров от уже существующих и регулируется балансом между активаторами кровеносных сосудов, таких как VEGF, FGF-2 и PDGF, и ингибиторов ангиогенеза. Формирование кровеносных сосудов в стенозированных клапанах происходит значительно быстрее, чем в нестенотических клапанах [6; 50].

Сравнительная характеристика аортального стеноза и атеросклероза

Атеросклеротическая теория аортального стеноза развивалась в работах отечественных патологоанатомической и клинической школ, трактовавших данный порок как проявление общего тяжелого атеросклеротического поражения системы кровообращения.

Начиная с экспериментальных и патологоанатомических исследований Н.Н. Аничкова, выделявшего случаи тяжелого атеросклероза с «липидозом клапанов сердца и аорты» [46], и заканчивая работами Г.И. Цукермана, считавшего, что «убедительно доказана роль липидной инфильтрации, подтверждающей атеросклеротическую гипотезу», старческий АС рассматривали в рамках общего атеросклеротического поражения системы кровообращения [47].

Основные аргументы сторонников данной теории: сопровождение порока у 50 % больных всевозможными проявлениями выраженного атеросклероза различной локализации, в том числе у 44 % пациентов ИБС, «омоложение» порока, подобно ИБС, начало морфологических изменений от основания заслонок (возможно, переход процесса с аорты), липоидоз, наличие пенистых клеток, кристаллов холестерина, фиброзных бляшек в аортальном клапане у больных ИБС до развития кальциноза [18].

В свою очередь, А. В. Вальтер еще в 1948 г. [48, с. 23–28] указывал на существенные отличия аортального стеноза от атеросклероза, которые заставляют сомневаться в определении природы этого заболевания. Основные отличия, по его мнению, состоят в следующем:

1) липоидоз аортального клапана развивается местно, независимо от атеросклеротических изменений в аорте;

2) для аортального клапана характерно отсутствие пролиферативных явлений вокруг очагов липоидной инфильтрации, тогда как в интиме аорты (артерий) отложение липидов, как правило, сопровождается пролиферативными изменениями, ведущими к возникновению атеросклеротической бляшки [48].

Атеросклеротическая бляшка развивается иначе. Во-первых, важнейший субстрат сосудистой стенки, для функционирования которого необходимы липоиды (фосфатиды, стерины, сфинголипиды и воски, которые являются структурными компонентами клеточных мембран), — гладкий миоцит. Именно ему поставляются липопротеидами крови липоиды. Для сосудов характерна инфильтрация липоидами не меди, а интимы — это объясняется миграцией миоцитов из меди в интиму. В свою очередь, при КАС гладкомышечные клетки практически отсутствуют в клапанных структурах сердца [49].

J. E. Edwards пишет: «Кристаллы холестерина, являющиеся столь характерной находкой в старых атеросклеротических поражениях, отсутствуют при кальцинированном аортальном стенозе» [50].

Патологоанатомы, изучавшие КАС, никогда не описывали в его развитии стадию фиброза («стадию фиброзной бляшки», в ракурсе атеросклеротической гипотезы). Так, после жировой дистрофии, соответствующей стадии липидных полосок и пятен при атеросклерозе, сразу развивается кальциноз («четвертая стадия атеросклеротического поражения» согласно существующей классификации) [49].

Нельзя не упомянуть и тот факт, что лечение статинами КАС в проведенных исследованиях SEAS и ASTRONOMER показало свою полную неэффективность [51].

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика кальцинированного аортального стеноза и атеросклероза.

Таблица 1. Сравнительная характеристика кальцинированного аортального стеноза и атеросклероза

Признак	Аортальный стеноз	Атеросклероз
Инициальная причина	Повреждение эндотелия	Повреждения эндотелия, воспалительные изменения интимы
Преобладающие типы клеток	Макрофаги и Т-хелперы, пенстые клетки, VIC клетки, миофибробласты	Макрофаги и Т-хелперы, пенстые клетки, сосудистые гладкомышечные клетки
Начальные изменения	Накопление окисленных липопротеинов, воспаление, пенстые клетки	Накопление окисленных липопротеинов, воспаление, пенстые клетки
Поздние изменения	Кальцификация и фиброз, неоваскулиризация и кровоизлияние	Накопление липидов, воспаление и частичная кальцификация, неоваскулиризация и кровоизлияние
Механизмы прогрессирования заболевания	Фиброз, кальцификация	Накопление липидов, воспаление, разрыв бляшки, тромбоз
Механизмы неблагоприятных событий	Прогрессивное уплотнение клапана из-за кальцификации и фиброза	Разрыв бляшки из-за накопления липидов и наличия тонкой волокнистой крышки, внутрисудистый тромбоз

Заключение

Таким образом, несмотря на ряд общих этиопатогенетических механизмов развития КАС и атеросклероза (общие факторы риска, повреждение эндотелия,

наличие пенистых клеток в субэндотелиальном пространстве, воспалительная реакция), эти заболевания являются независимыми патологическими процессами. Ввиду различия в строении сосудистой стенки и аортального клапана, характера кровотока патогенез КАС имеет ряд отличительных особенностей, заключающихся в быстрой трансформации миофибробластов в остеобласты, формировании костного матрикса, его минерализации (кальцификации).

Литература

1. Шевченко Ю. Л., Матвеев С. А., Рогачев М. В., Добрынин В. М., Гудымович В. Г. Внутрисердечный кальциноз // Клинич. медицина и патофизиология. 1997. № 2. С. 27–30.
2. Bossé Y., Mathieu P., Pibarot P. The Next Step to Elucidate the Etiology of Calcific Aortic Valve Stenosis // Journal of the American College of Cardiology. 2008. Vol. 51, No 14. P. 1327–1336.
3. Seth Goldberg H., Elmariah S., Miller M. A., Fuster V. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease // Journal of the American College of Cardiology. 2007. Vol. 50, No 13. P. 1205–1213.
4. Carabello B. A., Paulus W. J. Aortic stenosis // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 956–966.
5. Helsek S., Lindstedt K. A., Laine M. et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. No 44. P. 1859–1866.
6. Shao J., Cai J., Towler D. A. Molecular Mechanisms of Vascular calcification // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. Vol. 26, No 7. P. 1423–1430.
7. Yetkin E., Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis // International Journal of Cardiology. 2009. No 135. P. 4–13.
8. Dweck M. R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific Aortic Stenosis A Disease of the Valve and the Myocardium // Journal of the American College of Cardiology. 2012. Vol. 60, No 19. P. 1854–1863.
9. Mohler E. R. III. Mechanisms of Aortic Valve Calcification // Jour. of Cardiology. 2004. Vol. 94. P. 1396–1402.
10. Yin Yip C. Y., Simmons C. A. The aortic valve microenvironment and its role in calcific aortic valve disease // Cardiovascular Pathology. 2011. No 20. P. 177–182.
11. Rajamannan N. M., Evans F. J., Aikawa E. et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process // Circulation. 2011. Vol. 124. P. 1783–1791.
12. Milin A. C., Vorobioff G., Aksoy O., Ardehali R. Insights Into Aortic Sclerosis and Its Relationship With Coronary Artery Disease // Journal of the American Heart Association. 2014. No 3. P. 1205–1213.
13. Thaden J. J., Nkomo V. T., Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis // Progress in cardiovascular disease. 2014. No 56. P. 565–571.
14. Rajamannan N. M. Calcific Aortic Stenosis: Lessons Learned from Experimental and Clinical Studies // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009. Vol. 29, No 2. P. 162–168.
15. Towler D. A. Molecular and Cellular Aspects of Calcific Aortic Valve Disease // Circulation Research. 2013. Vol. 113, No 2. P. 198–208.
16. Otto C. M., Lind B. K., Kitzman D. W. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly // N. Engl. J. Med. 1999. No 341. P. 142–147.
17. Leggett M., Otto C. M. Aortic valve disease // Curr. Opin. Cardiol. 1996. No 11. P. 120–125.
18. Митрофанова Л. Б. Клинико-морфологические особенности сердца при клапанных пороках различной этиологии. СПб., 2005. 394 с.
19. Otto M., Kuusisto J., Reichenbach D. D., Gown A. M., O'Brien K. D. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis // Circulation. 1994. Vol. 90. P. 844–853.
20. Yang X., Fullerton D. A., Su X., Lihua Ao, Cleveland J. C., Meng X. Pro-Osteogenic Phenotype of Human Aortic Valve Interstitial Cells Is Associated With Higher Levels of Toll-Like Receptors 2 and 4 and Enhanced Expression of Bone Morphogenetic Protein 2 // J. American College of Cardiology. 2009. Vol. 53, No 6. P. 491–500.
21. Galante A., Pietroiusti A., Vellini M. et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis // J. Am. Coll. Cardiol. 2001. No 38. P. 1078–1082.
22. Garg V., Muth A. N., Ransom J. F. et al. Mutations in Notch1 cause aortic valve disease // Nature. 2005. No 437. P. 270–274.
23. Miller J. D., Chu, Y. Brooks R. M. et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. No 52. P. 843–850.

24. Rajamannan N. M. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5 osteogenesis in eNOS(-/-) null mice // *J. Cell. Biochem.* 2012. No 113. P. 1623–1634.
25. Gong Y., Slee R. B., Fukai N. et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome collaborative group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development // *Cell*. 2001. No 107. P. 513–523.
26. Chan K. Is Aortic Stenosis a Preventable Disease? // *Journal of the American College of Cardiology*. 2003. Vol. 42, No 4. P. 593–599.
27. O'Brien K. D., Shavelle D. M., Caulfield M. T. et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 2224–2230.
28. Pinzar E., Wang T., Garrido M. R. Angiotensin II induces tyrosine nitration and activation of ERK1/2 in vascular smooth muscle cells // *FEBS Lett.* 2005. No 579. P. 5100–5104.
29. Parisi V., Leosco D., Ferro G. et al. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2015. Vol. 25. Is. 6 (June). P. 519–525.
30. Stewart B. F., Siscovick D., Lind B. K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. No 29. P. 630–640.
31. Oggianti E., Venneri R. N. L., Chubuchny V. et al. Aortic Valve Sclerosis Is Associated With Systemic Endothelial Dysfunction // *Journal of the American College of Cardiology*. 2003. Vol. 41, No 1. P. 136–141.
32. Novaro G. M., Katz R., Aviles R. J. et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. No 50. P. 8.
33. Graham L. S., Tintut Y., Parhami F. et al. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection // *J. Bone Miner. Res.* 2010. No 25. P. 2460–2469.
34. Mohler E. R. III. Aortic Valve Calcification: How and Why? // *ACC current journal review*. 2001. P. 84–85.
35. Соловьева Н. И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // *Биоорганическая химия*. 1998. № 24. С. 217–226.
36. Nagase H. Zinc metalloproteinases in health and disease / ed. N. M. Hooper. London: Taylor & Francis Ltd., 1996. 153 p.
37. Scott J. E. Structure and function in extracellular matrices depend on interactions between anionic glycosaminoglycans // *Pathol. Biol. (Paris)*. 2001. Vol. 49, No 4 (May). P. 284–289.
38. Rajamannan N. M., Subramaniam M., Stock S. R. et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve // *Heart*. 2005. No 91. P. 806–810.
39. Holmen S. L., Giambernardi T. A., Zylstra C. R. et al. Decreased BMD and limb deformities in mice carrying mutations in both Lrp5 and Lrp6 // *J. Bone Miner. Res.* 2004. No 19. P. 2033–2040.
40. Westendorf J. J., Kahler R. A., Schroeder T. M. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases // *Gene*. 2004. No 341. P. 19–39.
41. Nakagawa N., Kinosaki M., Yamaguchi K., Shima N. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. No 253. P. 395–400.
42. Orita Y., Yamamoto H., Kohno N. et al. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. No 27. P. 2058–2064.
43. Persy V., D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox // *Trends Mol. Med.* 2009. No 15. P. 405–416.
44. Graham, L. S. Parhami F., Tintut Y. et al. Oxidized lipids enhance RANKL production by T lymphocytes: implications for lipid-induced bone loss // *Clin. Immunol.* 2009. No 133. P. 265–275.
45. Weiss R. M., Miller J. D., Heistad D. D. Fibrocalcific aortic valve disease: Opportunity to understand disease mechanisms using mouse models // *Circ. Res.* 2013. Vol. 113, No 2. P. 209–222.
46. Аничков Н. Н. Современное состояние вопроса об этиологии и патогенезе атеросклероза // *Клиническая медицина*. 1937. Т. 15, № 3. С. 347–356.
47. Цукерман Г. И., Бураковский В. И., Голиков Г. Т., Семеновский М. Л. Пороки аортального клапана. М.: Медицина. 1972. 240 с.
48. Вальтер А. В. Хронические пороки аортальных клапанов. Л.: ВММА, 1948. 158 с.
49. Егоров И. В. Сенильный аортальный стеноз: век изучения // *Современная ревматология*. 2007. № 1. С. 20–25.
50. Edwards J. E. Calcific aortic stenosis // *Circulation*. 1963. Vol. 28. P. 817–823.
51. Chan K. L., Teo K., Dumesnil J. G. et al. Effect of Lipid Lowering With Rosuvastatin on Progression of Aortic Stenosis. Results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) // *Trial. Circulation*. 2010. Vol. 121, No 2. P. 306–314.

Для цитирования: Гуляев Н. И., Варавин Н. А., Коровин А. Е., Кузнецов В. В., Яковлев В. В., Гордиенко А. В. Современные аспекты патогенеза кальциноза аортальных полулуний (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2016. Вып. 3. С. 20–34. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.302.

References

1. Shevchenko Yu. L., Matveev S. A., Rogachev M. V., Dobrynin V. M., Gudymovich V. G. Vnutriserdechnyi kal'tsinoz [Intracardiac calcification]. *Clinical. medicine and pathophysiology*, 1997, no. 2, pp. 27–30 (In Russian).
2. Bossé Y., Mathieu P., Pibarot P. The Next Step to Elucidate the Etiology of Calcific Aortic Valve Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, vol. 51, no. 14, pp. 1327–1336.
3. Seth Goldbarg H., Elmariah S., Miller M. A., Fuster V. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2007, vol. 50, no. 13, pp. 1205–1213.
4. Carabello B. A., Paulus W. J. Aortic stenosis. *Lancet*, 2009, vol. 373, pp. 956–966.
5. Helske S., Lindstedt K. A., Laine M. et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, no. 44, pp. 1859–1866.
6. Shao J., Cai J., Towler D. A. Molecular Mechanisms of Vascular calcification. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, vol. 26, no. 7, pp. 1423–1430.
7. Yetkin E., Waltenberger J. Molecular and cellular mechanisms of aortic stenosis. *International Journal of Cardiology*, 2009, no. 135, pp. 4–13.
8. Dweck M. R., Boon N. A., Newby D. E. Calcific Aortic Stenosis A Disease of the Valve and the Myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, vol. 60, no. 19, pp. 1854–1863.
9. Mohler E. R. III. Mechanisms of Aortic Valve Calcification. *Jour. of Cardiology*, 2004, vol. 94, pp. 1396–1402.
10. Yin Yip C. Y., Simmons C. A. The aortic valve microenvironment and its role in calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Pathology*, 2011, no. 20, pp. 177–182.
11. Rajamannan N. M., Evans F. J., Aikawa E. et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process. *Circulation*, 2011, vol. 124, pp. 1783–1791.
12. Milin A. C., Vorobiof G., Aksoy O., Ardehali R. Insights Into Aortic Sclerosis and Its Relationship With Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*, 2014, no. 3, pp. 1205–1213.
13. Thaden J. J., Nkomo V. T., Enriquez-Sarano M. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Progress in cardiovascular disease*, 2014, no. 56, pp. 565–571.
14. Rajamannan N. M. Calcific Aortic Stenosis: Lessons Learned from Experimental and Clinical Studies. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2009, vol. 29, no. 2, pp. 162–168.
15. Towler D. A. Molecular and Cellular Aspects of Calcific Aortic Valve Disease. *Circulation Research*, 2013, vol. 113, no. 2, pp. 198–208.
16. Otto C. M., Lind B. K., Kitzman D. W. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N. Engl. J. Med.*, 1999, no. 341, pp. 142–147.
17. Leggett M., Otto C. M. Aortic valve disease. *Curr. Opin. Cardiol.*, 1996, no. 11, pp. 120–125.
18. Mitrofanova L. B. *Kliniko-morfologicheskie osobennosti serdtsa pri klapannykh porokakh razlichnoi etiologii* [Kliniko-morfologicheskyy features of heart at valvate defects of various etiology]. St. Petersburg, 2005. 394 p. (In Russian).
19. Otto M., Kuusisto J., Reichenbach D. D., Gown A. M., O'Brien K. D. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Circulation*, 1994, vol. 90, pp. 844–853.
20. Yang X., Fullerton D. A., Su X., Lihua Ao, Cleveland J. C., Meng X. Pro-Osteogenic Phenotype of Human Aortic Valve Interstitial Cells Is Associated With Higher Levels of Toll-Like Receptors 2 and 4 and Enhanced Expression of Bone Morphogenetic Protein 2. *J. American College of Cardiology*, 2009, vol. 53, no. 6, pp. 491–500.
21. Galante A., Pietroiusti A., Vellini M. et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2001, no. 38, pp. 1078–1082.
22. Garg V., Muth A. N., Ransom J. F. et al. Mutations in Notch1 cause aortic valve disease. *Nature*, 2005, no. 437, pp. 270–274.
23. Miller J. D., Chu, Y. Brooks R. M. et al. Dysregulation of antioxidant mechanisms contributes to increased oxidative stress in calcific aortic valvular stenosis in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, no. 52, pp. 843–850.
24. Rajamannan N. M. Oxidative-mechanical stress signals stem cell niche mediated Lrp5 osteogenesis in eNOS(-/-) null mice. *J. Cell. Biochem.*, 2012, no. 113, pp. 1623–1634.

25. Gong Y., Slee R.B., Fukai N. et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome collaborative group. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell.*, 2001, no. 107, pp. 513–523.
26. Chan K. Is Aortic Stenosis a Preventable Disease? *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, vol. 42, no. 4, pp. 593–599.
27. O'Brien K.D., Shavell D.M., Caulfield M.T. et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*, 2002, vol. 106, pp. 2224–2230.
28. Pinzar E., Wang T., Garrido M.R. Angiotensin II induces tyrosine nitration and activation of ERK1/2 in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.*, 2005, no. 579, pp. 5100–5104.
29. Parisi V., Leosco D., Ferro G. et al. The lipid theory in the pathogenesis of calcific aortic stenosis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2015, vol. 25, issue 6 (June), pp. 519–525.
30. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, no. 29, pp. 630–640.
31. Oggianti E., Venneri R.N.L., Chubuchny V. et al. Aortic Valve Sclerosis Is Associated With Systemic Endothelial Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, vol. 41, no. 1, pp. 136–141.
32. Novaro G.M., Katz R., Aviles R.J. et al. Clinical factors, but not C-reactive protein, predict progression of calcific aortic-valve disease: the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, no. 50, p. 8.
33. Graham L.S., Tintut Y., Parhami F. et al. Bone density and hyperlipidemia: the T-lymphocyte connection. *J. Bone Miner. Res.*, 2010, no. 25, pp. 2460–2469.
34. Mohler E.R. III. Aortic Valve Calcification: How and Why? *ACC current journal review*, 2001, pp. 84–85.
35. Solovyeva N.I. Matriksnye metalloproteinazy i ikh biologicheskie funktsii [Matrix metalloproteinases and their biological functions]. *Journal of Biorganic chemistry*, 1998, no. 24, pp. 217–226. (In Russian)
36. Nagase H. Zinc metalloproteinases in health and disease. Ed. by N.M. Hooper. London, Taylor & Francis Ltd., 1996. 153 p.
37. Scott J.E. Structure and function in extracellular matrices depend on interactions between anionic glycosaminoglycans. *Pathol. Biol. (Paris)*, 2001, vol. 49, no. 4 (May), pp. 284–289.
38. Rajamannan N.M., Subramaniam M., Stock S.R. et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart*, 2005, no. 91, pp. 806–810.
39. Holmen S.L., Giambardi T.A., Zylstra C.R. et al. Decreased BMD and limb deformities in mice carrying mutations in both Lrp5 and Lrp6. *J. Bone Miner. Res.*, 2004, no. 19, pp. 2033–2040.
40. Westendorf J.J., Kahler R.A., Schroeder T.M. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene*, 2004, no. 341, pp. 19–39.
41. Nakagawa N., Kinosaki M., Yamaguchi K., Shima N. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, no. 253, pp. 395–400.
42. Orita Y., Yamamoto H., Kohno N. et al. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, no. 27, pp. 2058–2064.
43. Persy V., D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol. Med.*, 2009, no. 15, pp. 405–416.
44. Graham L.S., Parhami F., Tintut Y. et al. Oxidized lipids enhance RANKL production by T lymphocytes: implications for lipid-induced bone loss. *Clin. Immunol.*, 2009, no. 133, pp. 265–275.
45. Weiss R.M., Miller J.D., Heistad D.D. Fibrocalcific aortic valve disease: Opportunity to understand disease mechanisms using mouse models. *Circ. Res.*, 2013, vol. 113, no. 2, pp. 209–222.
46. Anichkov N.N. Sovremennoe sostoianie voprosa ob etiologii i patogeneze ateroskleroza [Current state of a question of an etiology and pathogenesis of atherosclerosis]. *Klinich. medicina*, 1937, vol. 15, no. 3, pp. 347–356. (In Russian)
47. Zuckerman G.I., Burakovskiy V.I., Golikov G.T., Semenovskiy M.L. *Poroki aortal'nogo klapana [Defects of the aortal valve]*. Moscow, Meditsina, 1972. 240 p. (In Russian)
48. Walther A.W. *Khronicheskie poroki aortal'nykh klapanov [Chronic defects of aortal valves]*. Leningrad, VMMA, 1948, pp. 23–28. (In Russian)
49. Egorov I.V. [Senile aortal stenosis: century of studying]. *Modern rheumatology*, 2007, no. 1, pp. 20–25. (In Russian)
50. Edwards J.E. Calcific aortic stenosis. *Circulation*, 1963, vol. 28, pp. 817–823.
51. Chan K.L., Teo K., Dumesnil J.G. et al. Effect of Lipid Lowering With Rosuvastatin on Progression of Aortic Stenosis. Results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER). *Trial. Circulation*, 2010, vol. 121, no. 2, pp. 306–314.

For citation: Gulyaev N. I., Varavin N. A., Korovin A. E., Kuznetsov V. V., Yakovlev V. V., Gordienko A. V. Modern aspects of pathogenesis of calcification of the aortic valve. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*, 2016, issue 3, pp. 20–34. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.302.

Статья поступила в редакцию 27 июня 2016 г.

Контактная информация

Гуляев Николай Иванович — кандидат медицинских наук; nig27@mail.ru

Варавин Никита Алексеевич — врач-специалист

Коровин Александр Евгеньевич — доктор медицинских наук

Кузнецов Валерий Валентинович — доктор медицинских наук

Яковлев Владимир Валерьевич — доктор медицинских наук; yakovlev-mma@yandex.ru

Гордиенко Александр Волеславович — доктор медицинских наук

Gulyaev Nikolay I. — PhD; nig27@mail.ru

Varavin Nikita A. — medical officer

Korovin Alexander E. — MD

Kuznetsov Valery V. — MD

Yakovlev Vladimir V. — MD; yakovlev-mma@yandex.ru

Gordienko Alexandr V. — MD